



Europäisches Patentamt,
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0032659
A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 81100021.5

⑮ Int. Cl.: **C 07 C 33/20, C 07 D 265/30,**
C 07 B 19/00, C 12 P 7/16,
A 01 N 43/84

⑭ Anmeldetag: 05.01.81

⑯ Priorität: 16.01.80 DE 3001303

⑰ Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft,**
Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE)

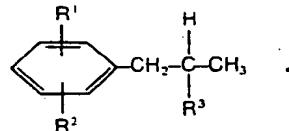
⑲ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 29.07.81
Patentblatt 81/30

⑳ Erfinder: **Martin, Christoph, Dr., Kolpingstrasse 6,**
D-6800 Mannheim (DE)
Erfinder: **Himmele, Walter, Dr., Eichenweg 14,**
D-6909 Walldorf (DE)
Erfinder: **Siegel, Hardo, Dr., Hans-Purrmann-Allee 25,**
D-6720 Speyer (DE)

㉑ Benannte Vertragsstaaten: BE DE FR GB IT NL

㉒ Optisch aktive Phenylpropan-Derivate, Ihre Herstellung und Verwendung zur Herstellung von Fungiziden.

㉓ Die vorliegende Erfindung betrifft S-konfigurierte Phenylpropan-Derivate der Formel



worin

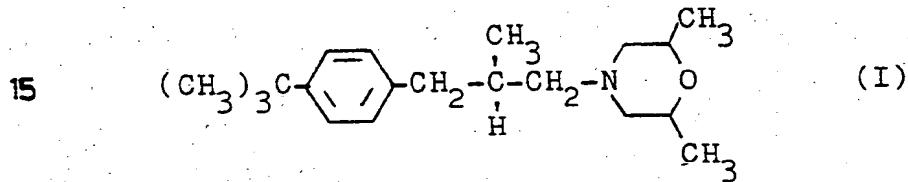
R¹ eine Alkyl-, Aryl oder Alkoxygruppe,
R² ein Wasserstoffatom oder dasselbe wie R¹ und
R³ ein gegebenenfalls verestertes Carboxi, ein acetalisiertes Formyl oder ein gegebenenfalls verestertes Hydroximethyl bedeuten, deren Herstellung durch mikrobiologische Hydrierung sowie deren Verwendung zur Herstellung fungizid wirksamer Verbindungen.

EP 0032659 A1

Optische aktive Phenylpropan-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung zur Herstellung von Fungiziden

Die vorliegende Erfindung betrifft neue optisch aktive 5 Phenylpropan-Derivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung fungizid wirksamer Verbindungen.

Fungizid wirksame Phenylpropan-Derivate sind bereits bekannt (vgl. DE-OS 2 656 747, DE-OS 2 750 016 und 10 DE-OS 2 752 135). Als besonders wirksam hat sich das 1-[3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methyl]-cis-3,5-dimethylmorpholin I



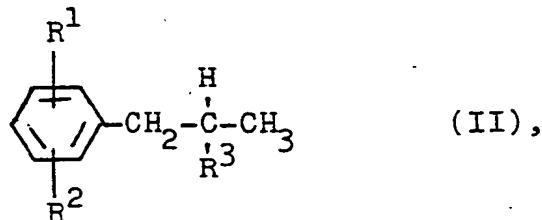
erwiesen (vgl. DE-OS 2 656 747, Anspruch 3), welches ein 20 asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt. Das (-)-Enantiomere dieser Verbindung übertrifft das Racemat in seiner Wirkung. Das Racemat (I) lässt sich in bekannter Weise, z.B. durch Umsetzen mit (+)-Camphersulfonsäure in einem Verdünnungsmittel, anschließender Trennung der diastereomeren Salze 25 durch fraktionierte Kristallisation und Umsetzung des das (-)-Enantiomere enthaltenden Salzes mit einer starken Base herstellen (vgl. die noch nicht offengelegte deutsche Patentanmeldung P 29 07 614.0 vom 27.02.1979). Dieses Verfahren zur Enantiomerentrennung ist jedoch aufwendig, außerdem muß das in der Mutterlauge noch enthaltene (+)-Enantiomere 30 racemisiert werden, damit es wieder zur Enantiomerentrennung eingesetzt werden kann.

Es wurde nun gefunden, daß das (-)-Enantiomere ausgehend 35 von einer entsprechenden optisch aktiven Vorstufe auf ein- WK/BL

fache Weise synthetisiert werden kann, ohne daß dabei das unerwünschte (+)-Enantiomere entsteht.

Gegenstand der Erfindung sind S-konfigurierte Phenylpropan-Derivate der Formel II

10



worin

R^1 eine Alkyl-, Aryl- oder Alkoxygruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom oder dasselbe wie R^1 und

R^3 eine gegebenenfalls verestertes Carboxi, ein acetalisiertes Formyl oder ein gegebenenfalls verestertes Hydroximethyl

bedeuten.

20

Als Bedeutungen für R^1 sind z.B. als Alkylgruppen solche mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise die tert.-Butylgruppen, als Arylgruppe der Phenylrest und als Alkoxygruppen solche mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise der tert.-Butoxirest, zu nennen.

R^2 ist vorzugsweise Wasserstoff

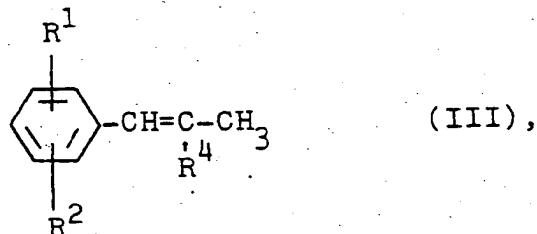
R^3 ist vorzugsweise Formyl, Formyldimethylacetal, Formylethylenglykolacetal, Formylneopentylglykolacetal oder Acetoximethyl.

30

Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung der (S)-Verbindungen der Formel II, welches darin besteht, daß man eine Verbindung der Formel III

35

5



worin R¹ und R² dasselbe wie oben bedeuten und
 R⁴ eine CHO-Gruppe oder dasselbe wie R³
 10 bedeuten, mikrobiologisch hydriert.

Die mikrobiologische Hydrierung lässt sich mit aeroben oder fakultativ aeroben Mikroorganismen durchführen. Als Mikroorganismus eignet sich insbesondere *Saccharomyces cerevisiae* (Preßhefe, Bierhefe, Backhefe). Weiter kommen in Betracht: Hefen der Gattungen *Candida*, *Rhodotorula*, *Torulopsis*, Pilze der Gattungen *Absidia*, *Aspergillus*, *Curvularia*, *Cylindrocarpon*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Phycomyces*, *Geotrichum*, *Gibberella*, *Gliocladium* und Bakterien der Gattungen *Bacillus*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Pediococcus*, *Proactinomyces*, *Propionibacterium*, *Pseudonomas*, *Serratia*, *Streptococcus*, *Streptomyces*.

Diese Mikroorganismen können leicht aus Boden- oder Wasserproben in bekannter Weise gewonnen werden.

Der Mikroorganismus kann vor der Verwendung zur Fermentation angezüchtet sein; die Anzucht erfolgt in der Regel in an sich bekannter Weise in einem wässrigen Medium unter Zuhilfenahme der üblichen Nährstoffe. Manchmal ist es zweckmäßig, das Anzuchtmittel für die Fermentation zu verwenden, obwohl die Zusammensetzung des Fermentationsmediums wesentlich einfacher sein kann.

35

Die Fermentation ist ohne weitere Zusätze allein mit dem Edukt (Ausgangsmaterial) und dem Mikroorganismus durchführbar. Es ist jedoch vorteilhaft, dem wäßrigen Medium eine assimilierbare Kohlenstoffquelle als Nährstoff zuzusetzen, vorzugsweise in einer Konzentration von 10 - 100 g pro Liter, beispielsweise in Form eines Zuckers, damit der Mikroorganismus möglichst lange aktiv bleibt. Der Zusatz einer Stickstoffquelle ist nicht notwendig; gegebenenfalls kann aber eine assimilierbare Stickstoffquelle zugesetzt werden, vorzugsweise in einer Menge von etwa 1 - 50 g pro Liter. Das Fermentationsmedium kann ferner auch anorganische Salze und andere wachstumsfördernde Substanzen wie Vitamine enthalten.

Der pH-Wert der Fermentation soll vorzugsweise innerhalb des Bereichs von 2 bis 10, insbesondere 3 - 8 liegen, ein Bereich, der zumeist ohne besondere Zusätze erreichbar ist. Die Temperatur kann in weitem Rahmen schwanken, z.B. zwischen 10°C und 40°C, wobei eine Temperatur von 20 - 35°C bevorzugt ist. Zur Erzielung optimaler Ausbeuten ist es vorteilhaft, daß das Edukt in der Gärbrühe in einer Konzentration von 0,1 - 5 % vorliegt. Nach erfolgter Reduktion kann erneut Edukt zugesetzt werden. Dieses Verfahren läßt sich bis zur Inaktivierung der Mikroorganismen wiederholen.

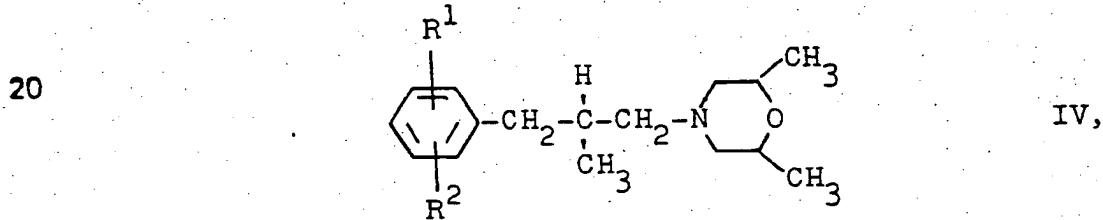
Die Fermentationsdauer ist von dem verwendeten Mikroorganismus abhängig. Sie schwankt zwischen 5 und 200 Stunden; bei mehrmaliger Eduktzugabe kann sich die Fermentationszeit entsprechend verlängern.

Die Fermentation wird vorzugsweise aerob durchgeführt, z.B. unter Rühren, Schütteln unter Luftzutritt oder mittels einer Belüftungsvorrichtung. Vorzugsweise verwendet

man einen Mikroorganismus, der sich in nicht wachsender (stationärer) Phase verwendet. Neben frisch hergestellter Zellmasse können auch getrocknete oder lyophilisierte Zellen verwendet werden. Bei der mikrobiologischen Hydrierung wird eine gegebenenfalls vorhandene Aldehydgruppe (R⁴ = CHO) zur Hydroxymethylgruppe mitreduziert.

Die glatte Hydrierung substituierter Zimtaldehyde ist überraschend, da ungesättigte Methylphenylpropan-Derivate normalerweise völlig inert gegen einen mikrobiellen Angriff sind oder aber decarboxiliert werden (vgl. Chem. Abstr. 91, 290; 35422 u.).

Die Verbindungen II lassen sich in die entsprechenden Tosylate oder Halogenderivate überführen, welche nach Umsetzung mit Aminen wie cis-Dimethylmorpholin Verbindungen der Formel IV



25 worin R¹ und R² die angegebene Bedeutung besitzen, bilden, die hochwirksame Fungizide darstellen (vgl. DE-OS 26 56 747, DE-OS 27 52 096).

Beispiel 1

30 (S)-3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methyl-propanol-(1)

Ein sauberer, nicht sterilisierter Fermenter mit 6-l-Gesamtvolumen wird folgendermaßen beschickt:

35

	vollentsalztes Wasser	1,8	l
	Saccharose	90	g
	Presshefe (Deutsche Hefewerke)	200	g
	3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methyl-		
5	-2-propen-1-al	8	g in 30 ml Ethanol
	Silicon-Antischaummittel	2	g

Fermentationsbedingungen sind:

	Temperatur:	30°C
10	Drehzahl des Rührers:	500 U/min
	Belüftungsrate:	1 VVM
	Fermentationszeit:	52,5 h

Die Fermentation wird nach 52,5 h abgebrochen. Die Zellmasse wird durch Zentrifugation von der Nährlösung getrennt; beide Phasen werden je 3mal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Ausbeute an (S)-3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methylpropanol-1: 4,1 g (51 %).

$$[\alpha]_D^{20} = -7,54^\circ$$

Durch entsprechende Optimierung lässt sich die Ausbeute leicht steigern. Die optische Reinheit des Produkts wurde mit Hilfe von NMR in Gegenwart von chiralen Verschiebungssreagenzien, z.B. $(\text{Eu}(\text{hfbc})_3)_3$ bestimmt. Das Produkt bestand nur aus einem Enantiomeren. Durch Umwandlung des Produkts zu (S)-1-[3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methylpropyl]-cis-3,5-dimethylmorpholin konnte dem mikrobiellen Produkt die S-Konfiguration zugeordnet werden.

Beispiel 2

2-Methylzimtalkohol-Derivate

5 Ein auf 30°C temperierter Rundkolben wird folgendermaßen beschickt:

300 ml vollentsalztes Wasser
50 g Saccharose
10 30 g Trockenhefe (Deutsche Hefewerke)

Der Ansatz wird mit 300 U/min gerührt. Nach einer Gärzeit von 15 Minuten wird 1,5 g Substrat zugegeben und weitere 24 Stunden inkubiert. Die gesamte Kulturbrühe wird 15 anschließend 3mal mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Folgende Produkte wurden erhalten:

20

25

30

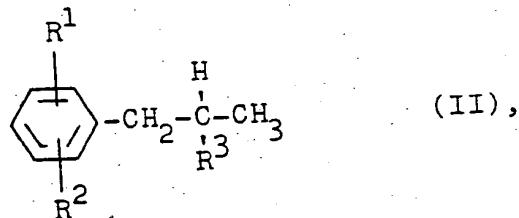
35

	Edukt	Produkt
5		 28 %
10		 93 %
15		 82 %
20		 91 %
25		
30		
35		

Patentansprüche

1. S-konfigurierte Phenylpropan-Derivate der Formel II

5



10

worin

 R^1 eine Alkyl-, Aryl- oder Alkoxygruppe, R^2 ein Wasserstoffatom oder dasselbe wie R^1 und R^3 ein gegebenenfalls verestertes Carboxi, ein acetalisiertes Formyl oder ein gegebenenfalls verestertes

15

Hydroximethyl

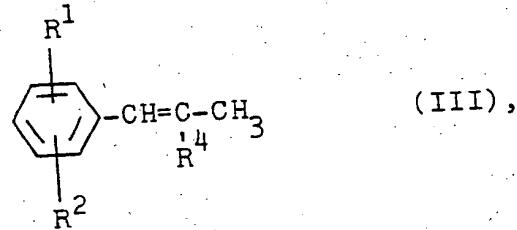
bedeuten.

2. (S)-3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methyl-propanol.

20

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III

25



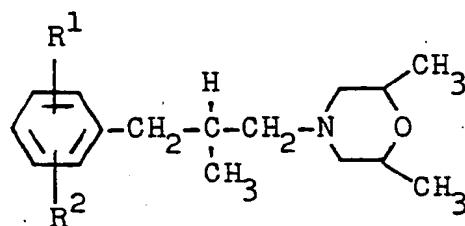
30

worin R^1 und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und
 R^4 eine CHO-Gruppe oder dasselbe wie R^3
bedeuten, mikrobiologisch hydriert.

35

4. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von fungizid wirksamen s-konfigurierten Verbindungen der Formel

5



IV,

10

worin

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

15

20

25

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0032659
Nummer der Anmeldung

EP 81 10 0021.5

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	DE - A1 - 2 405 004 (HAARMANN & REIMER) * Anspruch 1 *	2	C 07 C 33/20 C 07 D 265/30 C 07 B 19/00 C 12 P 7/16 A 01 N 43/84
A	DE - A1 - 2 446 046 (I.C.I.) * Anspruch 1 *	4	
D, A	DE - A1 - 2 656 747 (BASF) * Anspruch 3 *	4	
P, A,	EP - A1 - 0 014 999 (BASF) * Anspruch 1 *	4	
D	& DE - A1 - 2 907 614	4	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 3)			
A 01 N 43/84 C 07 B 19/00 C 07 C 33/20 C 07 C 43/205 C 07 C 43/30 C 07 C 69/00 C 07 D 265/30 C 12 P 7/16			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument S: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			
<p><input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	27-04-1981	KNAACK	